Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration auf die positiv inotrope Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin, Dihydroouabain und Isoproterenol am isolierten Vorhof des Meerschweinchenherzens

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Dudek
und
Hans-Reinhard Mantel
1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544323_0079

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Greeff

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration auf die positiv inotrope Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin, Dihydroouabain und Isoproterenol am isolierten Vorhof des Meerschweinchenherzens

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Michael Dudek
und
Hans-Reinhard Mantel
1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

I. Berichterstatter: Prof.Dr.med.K. Greeff
II. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr.med.U. Peters

Der Dekan

gez.: Prof.Dr.H.-L. Krüskemper

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	3
	1. Versuchsbeschreibung	3
	2. Infusions- und Injektionsvorschriften	4
	a) Digitoxin	4
	b) Digoxin	5
	c) g-Strophanthin	6
	d) Dihydroouabain	7
	e) Isoproterenol	7
	f) Calcium	8
	3. Statistik	8
III.	Ergebnisse	9
	1. Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentrationen (o,6; 1,2; 2,4 mM/l) auf die Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin, Dihydroouabain und Isoproterenol.	9
	2. Einfluß steigender extrazellulärer Calciumkonzentrationen auf die Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs.	14
	3. Gegenüberstellung der Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain bei o,6; 1,2 und 2,4 mM/l Calcium.	16
	4. Vergleich der Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain durch Einzelinjektionen und Infusion bei o,6; 1,2 und 2,4 mM/l Calcium.	2o
	5. Tabellen	26
IV.	Diskussion	29
V.	Zusammenfassung	33
VI.	Literaturverzeichnis	35

I. Einleitung

Seit langem ist bekannt, daß Calcium die Wirkung und Toxizität von Herzglykosiden entscheidend beeinflußt. Dies ergaben z. B. Untersuchungen von Fortmüller und Schmidt (1973) und Müller (1975) am isolierten Meerschweinchenvorhof.

Eine Beziehung zwischen der Konzentration der Calciumionen und der Wirksamkeit von Digitalisglykosiden wies Reiter (1963 und 1968) in Versuchen am Meerschweinchenpapillarmuskel nach. Dabei ergab sich, daß herzwirksame Glykoside in Abwesenheit von Calcium in der Extrazellulärflüssigkeit keine positiv inotrope Wirkung haben. Bei hohen extrazellulären Calciumkonzentrationen, die die Kontraktionskraft maximal steigern, haben diese Substanzen keinen weiteren inotropen Effekt mehr.

Nach vorherrschender Meinung kommt die positiv inotrope Wirkung der Herzglykoside dadurch zustande, daß dem Aktin-Myosin-System des Herzmuskels mehr freies Calcium angeboten wird. Dieses wird nach Untersuchungen von Dransfeld et al. (1966 und 1967) durch eine Hemmung der Membran-ATPase erreicht, die den intrazellulären Kalium-Natrium-Quotienten vermindert und damit Calcium aus intrazellulären Bindungen liberiert.

Andere Autoren gingen der Frage nach, ob durch Digitalisglykoside der Calciuminflux oder -efflux beeinflußt wird und sich somit der Gesamtcalciumgehalt der Muskelzelle ändert. In der Literatur finden sich unterschiedliche Aussagen. Klaus und Kuschinsky (1962) sowie Govier und Holland (1965) fanden nach hohen Dosen von Herzglykosiden eine erhöhte Calciumkonzentration im Gewebe. Dagegen konnten Grossmann und Furchgott (1964) unter Glykosideinfluß keine signifikante Änderung des Calciumgehaltes in der Herzmuskelzelle feststellen. Ergebnisse von Lüllmann und Holland (1962) sowie Heinen und Noack (1972) erbrachten bei therapeutischer Dosis sogar eine Abnahme des zellulären Calciumgehaltes; der zelluläre Calcium-Austausch war gleichzeitig aber

erhöht. Alle diese Arbeiten unterstreichen die zentrale Bedeutung des Calciumions für die Wirkung der Herzglykoside, so daß es uns wichtig erscheint, die Abhängigkeit der positiv inotropen Wirkung ausgewählter Glykoside von der Calciumkonzentration im Extrazellulärraum an Hand von Konzentrations-Wirkungskurven zu untersuchen und diese mit denen eines Catecholamins zu vergleichen. Dabei stellt sich ferner die Frage, ob zwischen den Glykosiden Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain bezüglich der Inotropie und Calciumabhängigkeit Unterschiede bestehen und ob sie die gleiche maximale Kontraktionskraft am Meerschweinchenvorhof erwirken, wie man sie durch Calciumzusatz alleine erhält.

Um die Frage zu klären, ob an isolierten Herzvorhofpräparaten eine unterschiedliche Zugabetechnik Einfluß auf den inotropen Effekt und die hierfür notwendige Glykosidkonzentration hat, werden in dieser Arbeit zwei verschiedene Applikationsformen angewendet:
1. eine kontinuierliche Infusion der Glykoside bis zum Erreichen eines maximalen positiv inotropen Effektes und 2. eine kumulative Steigerung der Glykosidkonzentration durch Einzelinjektionen.

II. Methodik

1. Versuchsbeschreibung

Unsere Versuche wurden an isolierten linken Vorhöfen von Meerschweinchen mit 35o-5oo g Körpergewicht durchgeführt. Den durch Nackenschlag getöteten und aus den Karotiden entbluteten Tieren wurden die Herzen schnell entnommen und in eine auf 31°C vorgewärmte, mit Carbogen durchströmte Krebs-Henseleit-Lösung gebracht. Die linken Vorhöfe wurden abpräpariert, auf Platinelektroden fixiert und mit einem Faden an einem Stathamelement-UC-2 befestigt. Die Registrierung der Kontraktionskraft erfolgte auf einem Direktschreiber (Firma Hellige). Die Vorspannung betrug 1 g. Gereizt wurde mit 2,5-facher Schwellenstromstärke, Rechteckimpulsen von 1 msek. Dauer und einer Frequenz von 1 Hz. Die Registrierung wurde so geeicht, daß 4 g Kontraktionskraft einer Amplitude von 4o mm entsprachen. Alle Versuche wurden erst dann begonnen, wenn die Kontraktionskraft einen konstanten Wert erreicht hatte. Das Inkubationsmedium bestand aus 5o ml Krebs-Henseleit-Lösung, deren Calciumgehalt je nach Versuchsdurchführung o,6; 1,2 oder 2,4 mM/l betrug. Die Lösung wurde bei einer konstanten Temperatur von 31°C mit Carbogen (95% O_2 und 5% CO_2) durchströmt. Die Krebs-Henseleit-Lösung wurde täglich neu angesetzt. Sie hatte folgende Zusammensetzung in mM/l: NaCL 118,o4; KCL 4,7o; $MgSO_4$ 1,635; KH_2PO_4 1,18; $NaHCO_3$ 25,o; Glukose 1o,o9 und $CaCl_2$ jeweils o,6; 1,2; oder 2,4.

Die Zugabe der Herzglykoside erfolgte kumulativ auf zwei verschiedene Arten. Durch Infusion wurde die Glykosidlösung mit einer automatischen Pumpe kontinuierlich der Inkubationslösung zugeführt. Die Infusionsgeschwindigkeit für die einzelnen Substanzen wurde so gewählt, daß sich nach etwa 3o-6o Minuten je nach Calciumgehalt der Inkubationslösung das Maximum der Inotropie einstellte. Durch Einzelinjektionen wurde die Konzentration der Badflüssigkeit schrittweise erhöht und nach jeder Applikation so lange registriert, bis sich eine gleichbleibende Amplitude (steady state) eingestellt hatte. Daraus ergaben sich abhängig vom Calciumgehalt und dem verwendeten Glykosid stark differierende Versuchszeiten, die durch-

schnittlich 9o-38o Minuten bis zum Erreichen des maximal inotropen Effektes betrugen. Die Konzentrationswirkungskurven für Isoproterenol und Calcium wurden nur durch Injektionen erstellt.

Verwendete Substanzen:	Mol.-Gew.
Digitoxin (Merck)	765,o
Digoxin (Merck)	781,o
g-Strophanthin 8 H_2O (Merck)	728,8
Dihydroouabain (Boehringer-Mannheim)	586,7
Isoproterenol (Aludrin^R, Boehringer-Ingelheim)	278,3

Dihydroouabain, g-Strophanthin und Isoproterenol wurden in Aq. bidest gelöst. Von Dogitoxin und Digoxin wurden die später angegebenen Mengen in 5o ml Meßkolben eingewogen, mit absolutem Aethanol versetzt und solange geschüttelt, bis die Substanzen gelöst waren. Aus diesen Stammlösungen wurden täglich die mit destilliertem Wasser entsprechend verdünnten Gebrauchslösungen frisch hergestellt.

Im folgenden sind die verwendeten Lösungen der Glykoside bzw. des Isoproterenols oder Calciums angegeben sowie die Badkonzentrationen, die bei kumulativer Zugabe eine maximale Wirkung erreichten. Gleichzeitig sind die Wartezeiten tabelliert, die bei der jeweiligen extrazellulären Calciumkonzentration bis zum Erreichen eines steady-state notwendig waren.

2. Infusions- und Injektionsvorschriften

a.) Digitoxin

Für die Stammlösung wurden 45,92 mg Substanz in 5o ml absolutem Aethanol gelöst. Die Molarität der Lösung betrug $1,2 \times 1o^{-3}$ entsprechend 918 µg/ml. Aus dieser Lösung wurden täglich folgende Verdünnungen hergestellt:

Lsg. A = $1,2 \times 1o^{-4}$ M/l = 91,8 µg/ml
Lsg. B = $6,o \times 1o^{-5}$ M/l = 45,9 µg/ml
Lsg. C = $3,o \times 1o^{-5}$ M/l = 23,o µg/ml

Infusion

Bei Zugabe durch Infusion wurde Lsg. A mit einer Geschwindigkeit von 1,2 ml/Std. appliziert. Dabei wurde die maximale Kontraktionskraft bei o,6 mM/l Calcium im Inkubationsmedium nach durchscnittlich 54 Min. erreicht, bei 1,2 mM/l nach 46 Min. und bei 2,4 mM/l nach 3o Min.

Injektion

	Endkonzentration	Zugabe		steady state nach Min. bei mM/L Ca^{++}		
	Mol/l	ml	Lsg	o,6	1,2	2,4
1)	$1{,}78 \times 10^{-7}$	o,15	B	1o8	11o	66
2)	$2{,}15 \times 10^{-7}$	o,o6	C	14o	152	97
3)	$2{,}61 \times 10^{-7}$	o,o8	C	18o	174	126
4)	$3{,}16 \times 10^{-7}$	o,o9	C	228	2oo	-
5)	$3{,}83 \times 10^{-7}$	o,11	C	277	-	-
6)	$4{,}64 \times 10^{-7}$	o,14	C	321	-	-
Anzahl der Versuche				8	8	8

b.) Digoxin

Die Molarität der Stammlösung betrug 3×10^{-3}. Es wurden also 117,15 mg Substanz in 5o ml absolutem Aethanol gelöst, was einer Konzentration von 2,34 mg/ml entsprach. Die Lösung wurde nach folgendem Schema täglich verdünnt:

Lsg. A = $3{,}o \times 10^{-4}$ M/l = 234,3 µg/ml
Lsg. B = $1{,}5 \times 10^{-4}$ M/l = 117,1 µg/ml
Lsg. C = $5{,}o \times 10^{-5}$ M/l = 39,o µg/ml

Infusion

In Versuchen mit extrazellulären Calciumkonzentrationen von o,6 bzw. 1,2 mM/l wurde Lsg. A und von 2,4 mM/l Lsg. B infundiert, beide mit einer Geschwindigkeit von 1,2 ml/h. Dabei wurde die maximale Kontraktionskraft für o,6 mM/l Calcium nach durchschnittlich 46 Min. erreicht, für 1,2 mM/l nach 42 Min. und für 2,4 mM/l nach 3o Min.

Injektion

Endkonzentration	Zugabe		steady state nach Min. bei mM/L Ca^{++}		
Mol/l	ml	Lsg	o,6	1,2	2,4
1) $4,64x1o^{-7}$	o,16	B	1o8	1o2	94
2) $5,62x1o^{-7}$	o,1o	C	137	129	112
3) $6,81x1o^{-7}$	o,12	C	162	154	132
4) $8,25x1o^{-6}$	o,15	C	192	174	148
5) $1,oox1o^{-6}$	o,17	C	227	187	158
6) $1,21x1o^{-6}$	o,21	C	256	2o3	-
7) $1,47x1o^{-6}$	o,26	C	3oo	-	-
8) $1,78x1o^{-6}$	o,1o	B	327	-	-
9) $2,15x1o^{-6}$	o,12	B	34o	-	-
Anzahl der Versuche			8	8	7

c.) g-Strophanthin

Lsg. A = $1,o \times 1o^{-4}$ M/l = 72,9 µg/ml

Lsg. B = $5,o \times 1o^{-5}$ M/l = 36,4 µg/ml

Lsg. C = $2,5 \times 1o^{-5}$ M/l = 18,2 µg/ml

Infusion

Bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 1,2 ml/Std. wurde nur Lösung A verwendet. Die maximale Kontraktionskraft stellte sich bei o,6 mM/l Calcium im Bad nach durchschnittlich 5o Min. ein, bei 1,2 mM/l nach 4o Min. und bei 2,4 mM/l nach 3o Min.

Injektion

Endkonzentration	Zugabe		steady state nach Min. bei mM/L Ca^{++}		
Mol/L	ml	Lsg	o,6	1,2	2,4
1) $3,16x1o^{-7}$	o,16	A	86	5o	41
2) $3,83x1o^{-7}$	o,13	C	127	78	66
3) $4,64x1o^{-7}$	o,16	C	142	1o5	86
4) $5,62x1o^{-7}$	o,1o	B	153	121	-
5) $6,81x1o^{-7}$	o,12	B	2o3	155	-
6) $8,25x1o^{-6}$	o,15	B	234	-	-
7) $1,oox1o^{-6}$	o,17	B	252	-	-
Anzahl der Versuche			7	6	8

d.) Dihydroouabain

Lsg. A = 2,49 x $1o^{-3}$ M/l = 1461,6 µg/ml
Lsg. B = 1,24 x $1o^{-3}$ M/l = 73o,8 µg/ml
Lsg. C = 4,98 x $1o^{-4}$ M/l = 292,3 µg/ml

Infusion

Infundiert wurde mit einer Geschwindigkeit von 1,2 ml/Std. Bei o,6 und 1,2 mM/l Calcium wurde Lösung A verwendet, bei 2,4 mM/l Lösung B. Die maximale Kontraktionskraft wurde bei o,6 mM/l Ca^{++} nach 55 Min. erreicht, bei 1,2 mM/l Ca^{++} nach 3o Min. und bei 2,4 mM/l Ca^{++} nach 2o Min.

Injektion

Endkonzentration	Zugabe		steady state nach Min. bei mM/L Ca^{++}		
Mol/l	ml	Lsg	o,6	1,2	2,4
1) 8,51x$1o^{-5}$	o,17	A	29	29	16
2) 1,o3x$1o^{-5}$	o,18	C	54	57	3o
3) 1,25x$1o^{-5}$	o,22	C	76	76	45
4) 1,51x$1o^{-5}$	o,11	B	97	97	62
5) 1,84x$1o^{-5}$	o,13	B	112	112	75
6) 2,23x$1o^{-5}$	o,16	B	133	127	89
7) 2,69x$1o^{-5}$	o,18	B	148	139	-
8) 3,26x$1o^{-5}$	o,11	A	16o	147	-
9) 3,95x$1o^{-5}$	o,14	A	171	-	-
Anzahl der Versuche			7	8	6

Injektionsvorschrift

e.) Isoproterenol

Lsg. A = 3,59 x $1o^{-4}$ M/l = 1oo,oo µg/ml
Lsg. B = 3,59 x $1o^{-5}$ M/l = 1o,oo µg/ml
Lsg. C = 3,59 x $1o^{-6}$ M/l = 1,oo µg/ml
Lsg. D = 3,59 x $1o^{-7}$ M/l = o,1o µg/ml

Endkonzentration	Zugabe		steady state nach Min. bei mM/L Ca^{++}		
Mol/L	ml	Lsg	o,6	1,2	2,4
1) $3x10^{-10}$	o,o4	D	2	2	4
2) $1x10^{-9}$	o,1o	D	5	5	6
3) $3x10^{-8}$	o,28	D	7	1o	1o
4) $1x10^{-8}$	o,1o	C	11	12	14
5) $3x10^{-7}$	o,28	C	14	16	17
6) $1x10^{-7}$	o,1o	B	17	18	2o
7) $3x10^{-6}$	o,28	B	19	21	23
8) $1x10^{-6}$	o,1o	A	21	23	-
Anzahl der Versuche			8	8	7

f.) Calcium

Verwendete Lösung o,6 M/L

Endkonzentration	Zugabe	
mM/l	ml Lsg.	steady state nach Min.
1) o,6	o,o5	4
2) 1,2	o,o5	8
3) 2,4	o,1o	15
4) 3,6	o,1o	21
5) 4,8	o,1o	25
6) 6,o	o,1o	28

3. Statistik

Signifikante Unterschiede in den Ergebnissen wurden nach dem T-Test von Student ermittelt. Die Streuungsangaben erfolgen immer als Mittelwert und mittlerer Fehler des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

III. Ergebnisse

1. Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentrationen (o,6; 1,2; 2,4 mM/l) auf die Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin, Dihydroouabain und Isoproterenol.

Am Schluß des Kapitels sind sämtliche Ergebnisse einschließlich der Einwirkungszeiten tabellarisch aufgeführt.

Abbildung 1 zeigt die durch Einzelinjektionen erstellten Konzentrationswirkungskurven von Digitoxin und Digoxin bei den drei äußeren Calciumkonzentrationen o,6; 1,2 und 2,4 mM/l. Die Ausgangswerte der Kontraktionskraft betragen durchschnittlich bei o,6 mM/l Calcium o,25 g, bei 1,2 mM/l 1,oo g und bei 2,4 mM/l 2,15 g. Mit steigender äußerer Calciumkonzentration verringert sich die zu maximaler Kontraktionskraft notwendige Glykosidkonzentration und damit die Zahl der Einzelgaben.

a) Digitoxin

Bei der äußeren Calciumkonzentration von o,6 mM/l und der Glykosidkonzentration von $4{,}64 \times 1o^{-7}$ M/l steigt die Kontraktionskraft nach 6 Einzelgaben auf einen Maximalwert von 1,51 g, was einer Zunahme von 1,24 g entspricht. Bei 1,2 mM/l Calcium im Inkubationsmedium beträgt die maximale Kontraktionskraft 2,49 g (1,59 g Zunahme). Dazu ist eine Glykosidkonzentration von $3{,}16 \times 1o^{-7}$ M/l notwendig, die mit vier Einzelgaben erreicht wird. Bei 2,4 mM/l Calcium sind drei Einzelgaben notwendig und bewirken bei $2{,}61 \times 1o^{-7}$ M/l eine maximale Kontraktionskraft von 3,4o g (1,14 g Zunahme).

b) Digoxin

Bei o,6 mM/l Calcium ist für eine maximale Steigerung der Kontraktionskraft auf 1,72 g (1,47 g Zunahme) eine Glykosidkonzentration von $2{,}15 \times 1o^{-6}$ M/l notwendig, bei 1,2 mM/l Calcium für 2,42 g (1,52 g Zunahme) $1{,}21 \times 1o^{-6}$ M/l und bei 2,4 mM/l Calcium für 3,o8 g (1,o7 g Zunahme) $1{,}oo \times 1o^{-6}$ M/l. Die Zahl der Einzelgaben verringert sich mit steigender äußerer Calciumkonzentration von 9 über 6 auf 5.

Die unter der Wirkung von Digitoxin und Digoxin erzielte maximale Steigerung der Kontraktionskraft ist bei den drei äußeren Calciumkonzentrationen signifikant voneinander verschieden. Daraus folgt, daß Digitoxin und Digoxin in ihrer positiv inotropen Wirkung von der äußeren Calciumkonzentration abhängig sind.

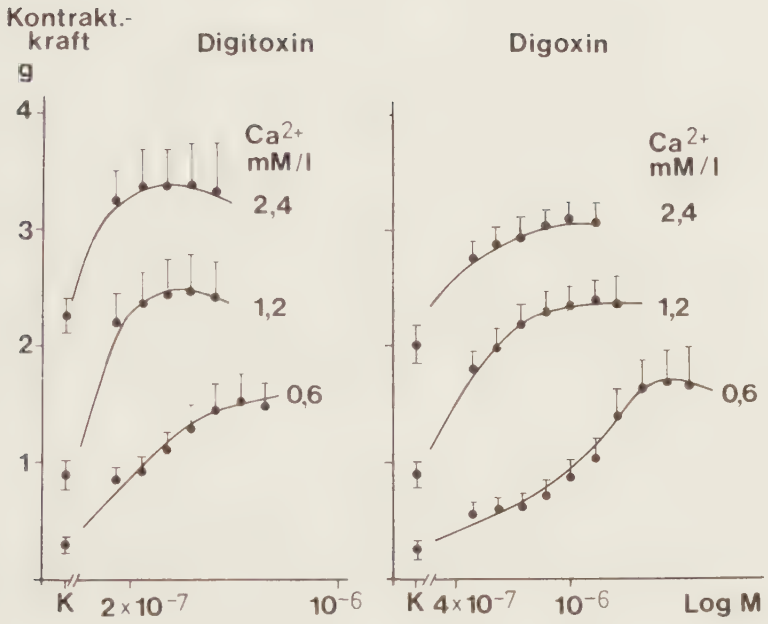


Abb. 1

Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration (o,6; 1,2; 2,4 mM/L) auf die Wirkung des Digitoxins und Digoxins am isolierten Vorhof.

Konzentrationswirkungskurven mit Einzelinjektionen in das Badgefäß.

In Abbildung 2 sind die Konzentrationswirkungskurven, unter den gleichen bei Abb. 1 erläuterten Bedingungen mit g-Strophanthin und Dihydroouabain dargestellt.

a) g-Strophanthin

Für die maximale Steigerung der Kontraktionskraft auf 1,51 g (1,3o g Zunahme) ist bei o,6 mM/L äußerer Calciumkonzentration nach 7 Einzelgaben eine Konzentration von 1,oo x $1o^{-6}$ M/L notwendig. Sie verringert sich bei 1,2 mM/L Calcium auf 6,81 x $1o^{-7}$ M/L und bewirkt nach 5 Einzelgaben eine maximale Kontraktionskraft von 2,35 g (1,44 g Zunahme). Bei 2,4 mM/L Calcium beträgt diese bei 4,64 x $1o^{-7}$ M/L Glykosid nach 3 Einzelgaben 3,65 g (1,79 g Zunahme). Da die maximale Kontraktionskraft bei den 3 äußeren Calciumkonzentrationen jeweils signifikant voneinander verschieden ist, ist auch g-Strophanthin in seiner positiv inotropen Wirkung von der äußeren Calciumkonzentration abhängig.

b) Dihydroouabain

Die Konzentration bei maximaler Wirkung verringert sich mit steigender äußerer Calciumkonzentration von 3,95 x $1o^{-5}$ M/L mit 9 Einzelgaben über 3,26 x $1o^{-5}$ M/L mit 8 Einzelgaben auf 2,23 x $1o^{-5}$ M/L mit 6 Einzelgaben. Umgekehrt steigt die maximale Kontraktionskraft von 3,o1 g (2,58 g Zunahme) über 3,71 g (2,61 g Zunahme) auf 3,8o g (1,75 g Zunahme). Die maximale Kontraktionskraft unter Wirkung von Dihydroouabain ist bei 1,2 mM/L Calcium im Inkubationsmedium nicht signifikant von der bei 2,4 mM/L Calcium verschieden, während zu der bei o,6 mM/L Calcium ein signifikanter Unterschied besteht. Dihydroouabain ist in seiner positiv inotropen Wirkung auch von der äußeren Calciumkonzentration abhängig.

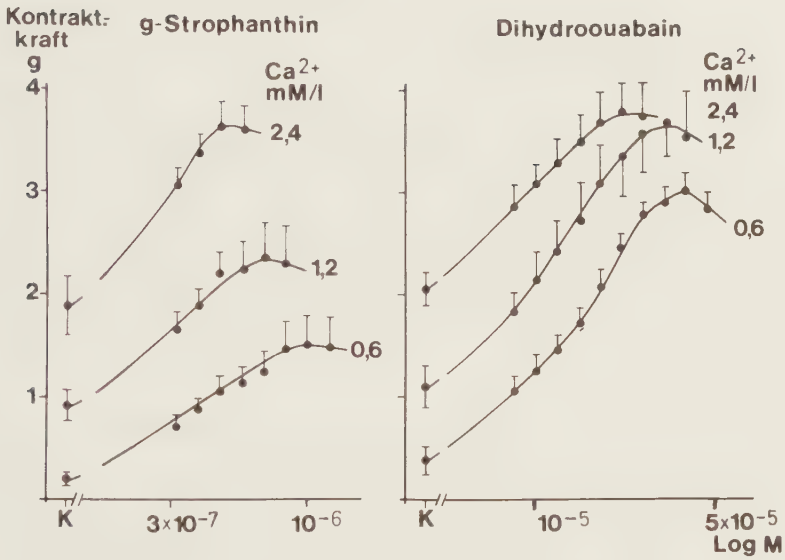


Abb. 2

Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration (o,6; 1,2; 2,4 mM/L) auf die Wirkung des g-Strophanthins und Dihydroouabains am isolierten Vorhof.
Konzentrationswirkungskurven mit Einzelinjektionen in das Badgefäß.

In Abbildung 3 bewirkt Isoproterenol bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von o,6 mM/L eine maximale Kraftentwicklung von 2,54 g (Zunahme um 2,28 g). Die Isoproterenolkonzentration bei maximaler Inotropie liegt bei o,6 wie bei 1,2 mM/L Calcium bei $1o^{-6}$ M/L und wird jeweils nach 8 Einzelgaben erreicht. Bei 1,2 mM/L Calcium beträgt die maximale Kontraktionskraft 4,57 g (Zunahme um 3,39 g) und bei 2,4 mM/L Calcium 4,39 g (Zunahme um 2,17 g). Bei 2,4 mM/L Calcium wird mit 7 Einzelgaben eine maximale Wirkung mit einer Konzentration von $3 \times 1o^{-7}$ M/L Isoproterenol erreicht. Wie bei Dihydroouabain in Abb. 2 ist die maximale inotrope Wirkung bei o,6 mM/L Calcium gegenüber der bei 1,2 und 2,4 mM/L Calcium signifikant schwächer, während bei äußeren Calciumkonzentrationen von 1,2 und 2,4 mM/L keine signifikanten Unterschiede bestehen. Somit ist auch Isoproterenol in seiner positiv inotropen Wirkung von der äußeren Calciumkonzentration abhängig.

2. Einfluß steigender extrazellulärer Calciumkonzentrationen auf die Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs

In Abbildung 4 wurde die extrazelluläre Calciumkonzentration von o,6 auf 6,o mM/L gesteigert. Bei o,6 mM/L Calcium liegt die Kontraktionskraft bei o,24 g und steigt nach 6 Einzelgaben bei 6,o mM/L Calcium auf 3,46 g.

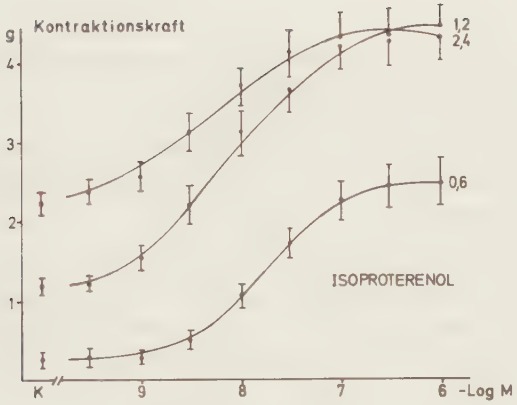


Abb. 3

Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration (o,6; 1,2; 2,4 mM/L) auf die Wirkung des Isoproterenols am isolierten Vorhof.

Konzentrationswirkungskurven mit Einzelinjektionen in das Badgefäß.

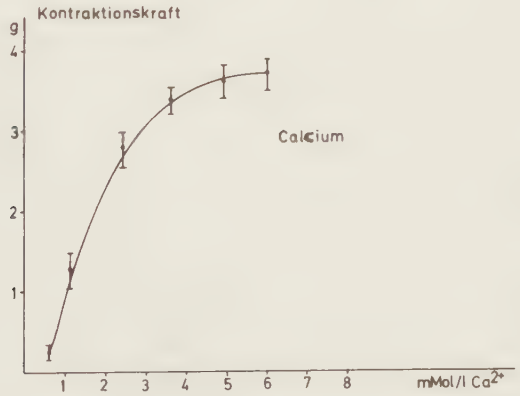


Abb. 4

Einfluß steigender extrazellulärer Calciumkonzentrationen auf die Kontraktionskraft des isolierten Vorhofs.

Konzentrationswirkungskurven mit Einzelinjektionen in das Badgefäß.

3. Gegenüberstellung der Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain bei o,6; 1,2 und 2,4 mM/L Calcium.

In Abbildung 5 sind die Konzentrationswirkungskurven der vier Herzglykoside bei den verschiedenen äußeren Calciumkonzentrationen gegenübergestellt.

Bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von o,6 und 1,2 mM/L unterscheidet sich die inotrope Wirkung von Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin nur geringfügig, während Dihydrooua-bain eine signifikant stärkere Wirkung hat.

Bei 2,4 mM/L Calcium bestehen keine signifikanten Unterschiede in der positiv inotropen Wirkung.

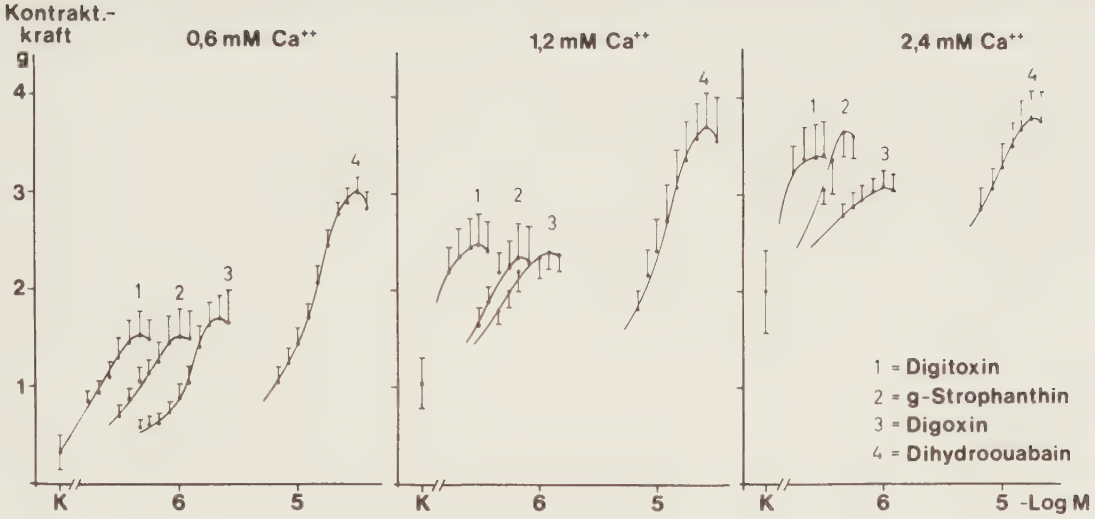


Abb. 5

Versuche am isolierten, linken Vorhof mit Einzelinjektionen:

Gegenüberstellung der Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain bei o,6; 1,2; 2,4 mM/L Calcium.

In Abbildung 6 sind die bisherigen Untersuchungen als Säulendiagramme gegenübergestellt. Bei o,6 mM/L Calcium haben Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin nur eine schwache positiv inotrope Wirkung. Ein signifikanter Unterschied besteht gegenüber Dihydroouabain und Isoproterenol, die sich in ihrer Wirkung nicht unterscheiden.

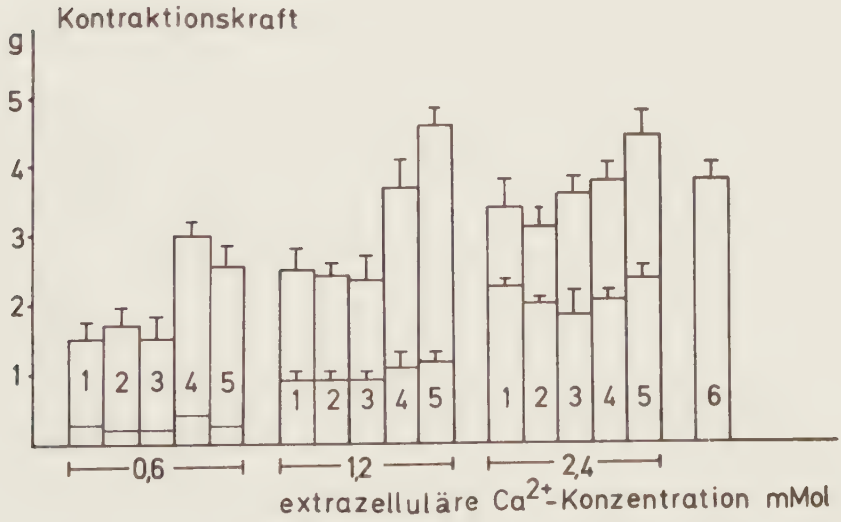
Bei 1,2 mM/L Calcium sind Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin ebenfalls signifikant schwächer wirksam als Dihydroouabain und Isoproterenol. Die positiv inotrope Wirkung des Digitoxins, Digoxins und g-Strophanthins, nicht aber die des Dihydroouabains, ist signifikant schwächer als diejenige, die durch 6 mM/L Calcium erzielt wird.

Bei 2,4 mM/L Calcium unterscheiden sich die maximal positiv inotropen Effekte der vier Herzglykoside, des Isoproterenols und eine Erhöhung der äußeren Calciumkonzentration auf 6 mM/L nicht signifikant voneinander.

Abb. 6

Vergleich der maximalen Steigerung der Kontraktionskraft durch Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin, Dihydroouabain und Isoproterenol bei äußeren Calciumkonzentrationen von o,6; 1,2 und 2,4 mM/L.
Vergleichsweise ist die maximale Wirkung bei Erhöhung der äußeren Calciumkonzentration auf 6 mM/l dargestellt.

1 = Digitoxin
2 = Digoxin
3 = g-Strophanthin
4 = Dihydroouabain
5 = Isoproterenol
6 = Calcium



Der untere Teil der Säulen bedeutet die Kontraktionskraft bei Versuchsbeginn, die ganzen Säulen das erreichte Maximum der Kontraktionskraft.

4. Vergleich der Wirkung von Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain durch Einzelinjektionen und Infusion bei o,6; 1,2 und 2,4 mM/L Calcium.

In Abbildung 7 sind die durch Infusion erstellten Konzentrationswirkungskurven von Digitoxin und Digoxin dargestellt und mit denen durch Einzelinjektionen gewonnenen verglichen. Es ist zu erkennen, daß Digitoxin bei Infusion in das Badgefäß eine schwächere positiv inotrope Wirkung hat und diese erst bei höheren Konzentrationen maximal entfaltet, als bei der Zugabe in Form von Einzelinjektionen. Das gleiche gilt auch für Digoxin. Der Unterschied zwischen Infusion und Injektion ist hier allerdings weniger groß als beim Digitoxin.

Digitoxin:	0,6		1,2		2,4	
äußere Ca^{++} Konz. mM/L	Inf.	Inj.	Inf.	Inj.	Inf.	Inj.
Max. der Kontraktionskraft in g	0,84	1,51	2,37	2,49	2,65	3,40
Differenz in g	0,67		0,12		0,75	
Glykosidkonz. in µ Mol/L	2,60	0,46	2,20	0,32	1,40	0,26
Differenz in µMol/l	2,14		1,88		1,14	
Einwirkungszeit in Min.	54	321	46	200	30	126
Differenz in Min.	267		154		96	
Digoxin:						
Max. der Kontraktionskraft in g	0,98	1,72	2,41	2,42	3,07	3,08
Differenz in g	0,74		0,01		0,01	
Glykosidkonz. in µ Mol/l	5,50	2,15	2,50	1,21	1,75	1,00
Differenz in µMol/l	3,35		1,29		0,75	
Einwirkungszeit in Min.	46	340	42	203	30	158
Differenz in Min.	294		161		128	

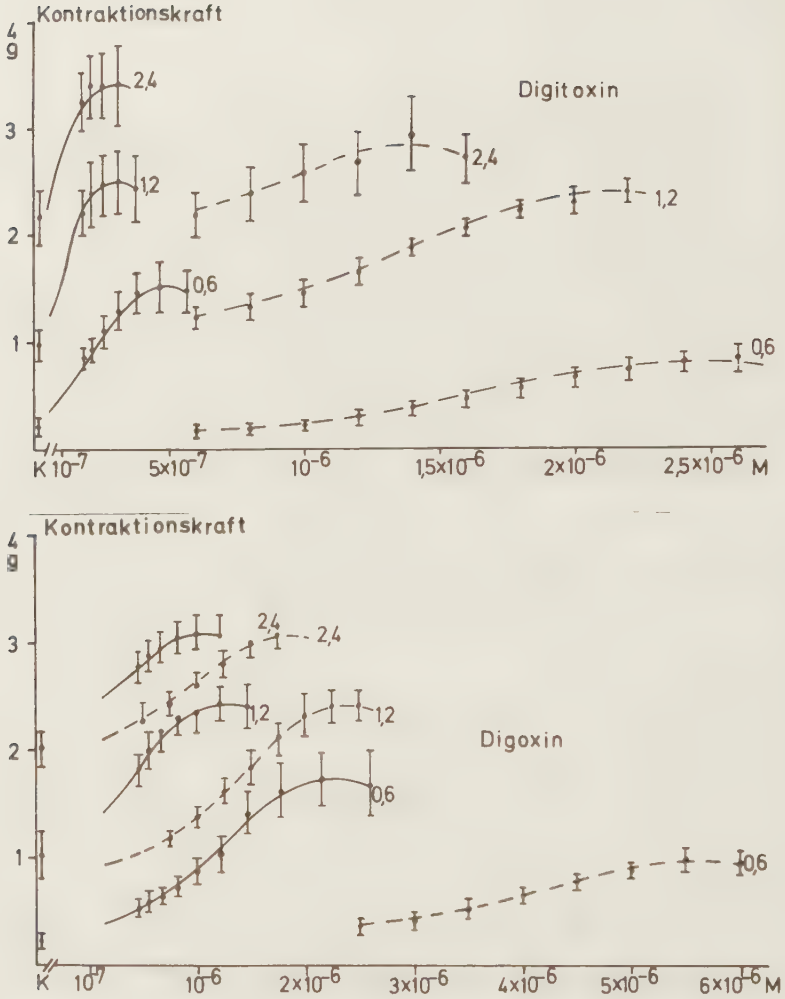


Abb. 7

Versuche mit Digitoxin und Digoxin am isolierten, linken Vorhof:

Vergleich der Konzentrationswirkungskurven durch Einzelinjektionen und Infusion bei o,6; 1,2; 2,4 mM/L Calcium.

X ———— X = Injektion

X---------- X = Infusion

Die in Abbildung 8 durch Einzelinjektionen und Infusionen (o,6; 1,2; 2,4) erstellten Konzentrationswirkungskurven unterscheiden sich für Dihydroouabain weniger als für g-Strophanthin. Auch hier ergeben sich bei niedriger äußerer Calciumkonzentration größere Unterschiede bzgl. Kontraktionskraftsteigerung und Konzentration als bei hoher.

g-Strophanthin:

äußere Ca^{++} Konz. mM/L	0,6 Inf.	0,6 Inj.	1,2 Inf.	1,2 Inj.	2,4 Inf.	2,4 Inj.
Max.der Kontraktionskraft in g	1,76	1,51	2,76	2,35	3,1o	3,65
Differenz in g	o,25		o,31		o,55	
Glykosidkonz. in µ Mol/L	2,oo	1,oo	1,6o	o,68	1,2o	o,46
Differenz in µMol/l	1,oo		o,92		o,74	
Einwirkungszeit in Min.	5o	252	4o	155	3o	86
Differenz in Min.	2o2		115		56	
Dihydroouabain:						
Max. der Kontraktionskraft in g	2,31	3,o1	2,64	3,71	3,45	3,8o
Differenz in g	o,7o		1,o7		o,35	
Glykosidkonz. in µ Mol/L	54,8	39,5	29,9	32,6	19,9	22,3
Differenz in µMol/l	15,3		2,7		2,4	
Einwirkungszeit in Min.	55	171	3o	147	2o	89
Differenz in Min.	116		117		69	

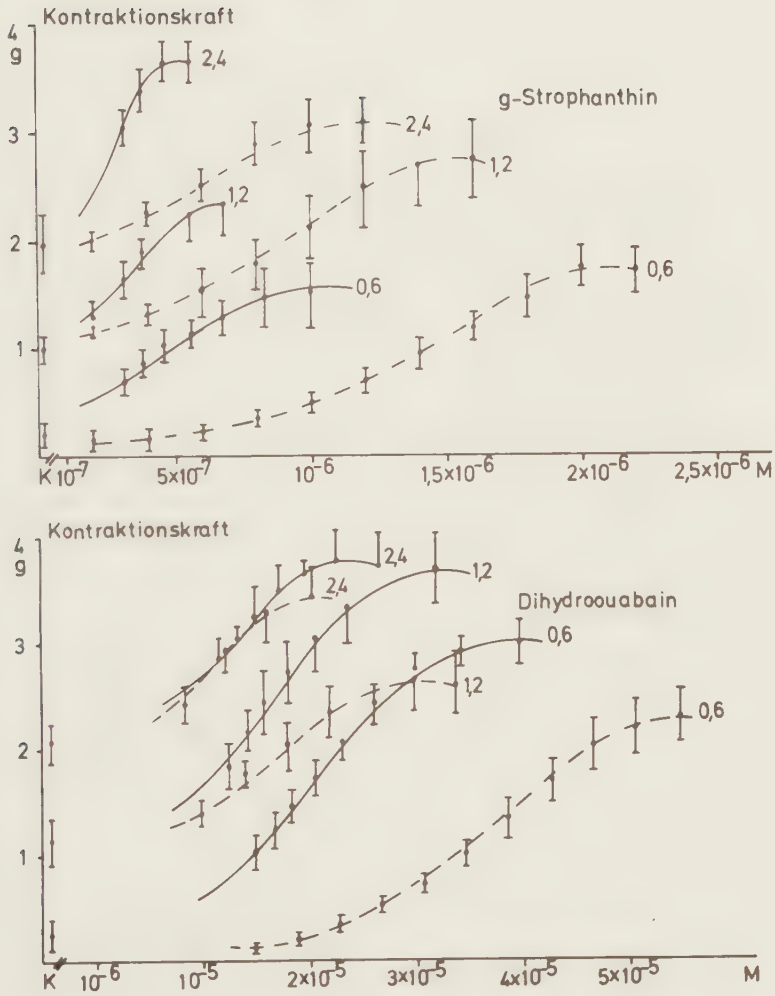


Abb. 8

Versuche mit g-Strophanthin und Dihydroouabain am isolierten, linken Vorhof.

Vergleich der Konzentrationswirkungskurven durch Einzelinjektionen und Infusionen bei o,6; 1,2; 2,4 mM/L Calcium.

X————X = Injektion

X--------X = Infusion

5. Tabellen

Einfluß der extrazellulären Ca^{++}-Konzentration auf die Wirkung der Herzglykoside bzw. des Isoproterenols bei kumulativer Injektion in die Badflüssigkeit.

a.) Digitoxin

extrazelluläre Ca^{++}-Konzentration in mM/L	0,6	1,2	2,4
Kontraktionskraft g			
Ausgangswert	0,27 ± 0,04	0,90 ± 0,13	2,26 ± 0,16
Maximum	1,51 ± 0,25	2,49 ± 0,32	3,40 ± 0,40
Zunahme	1,24	1,59	1,14
Glykosidkonz. beim Maximum in µM/L	0,464	0,316	0,261
Anzahl der Einzelgaben bis zum Max.	6	4	3
Einwirkungszeit in Min.	321	200	126

b.) Digoxin

extrazelluläre Ca^{++} Konzentration in mM/L	0,6	1,2	2,4
Kontraktionskraft g			
Ausgangswert	0,25 ± 0,04	0,90 ± 0,10	2,01 ± 0,15
Maximum	1,72 ± 0,24	2,42 ± 0,17	3,08 ± 1,90
Zunahme	1,47	1,52	1,07
Glykosidkonz. beim Maximum in µM/L	2,15	1,21	1,00
Anzahl der Einzelgaben bis zum Max.	9	6	5
Einwirkungszeit in Min.	340	203	158

c.) g-Strophanthin

extrazelluläre Ca^{++}-Konzentration in mM/L	o,6	1,2	2,4
Kontraktionskraft g			
Ausgangswert	o,21 ± o,o2	o,91 ± o,15	1,86 ± o,32
Maximum	1,51 ± o,3o	2,35 ± o,36	3,65 ± o,21
Zunahme	1,3o	1,44	1,79
Glykosidkonz. beim Maximum in µM/L	1,oo	o,681	o,464
Anzahl der Einzelgaben bis zum Max.	7	5	3
Einwirkzeit in Min.	252	155	86

d.) Dihydroouabain

extrazelluläre Ca^{++}-Konzentration in mM/L	o,6	1,2	2,4
Kontraktionskraft g			
Ausgangswert	o,43 ± o,o9	1,1o ± o,21	2,o5 ± o,17
Maximum	3,o1 ± o,17	3,71 ± o,41	3,8o ± o,28
Zunahme	2,58	2,61	1,75
Glykosidkonz. beim Maximum µM/L	39,5	32,6	22,3
Anzahl der Einzelgaben bis zum Max.	9	8	6
Einwirkzeit in Min.	171	147	89

e.) Isoproterenol

extrazelluläre Ca^{++}-Konzentration in mM/L	0,6	1,2	2,4
Kontraktionskraft g			
Ausgangswert	0,26 ± 0,01	1,18 ± 0,11	2,22 ± 0,16
Maximum	2,54 ± 0,30	4,57 ± 0,24	4,39 ± 0,33
relative Zunahme	2,28	3,39	2,17
Konzentration beim Maximum in µM/L	1,0	1,0	0,3
Anzahl der Einzelgaben bis zum Max.	8	8	7
Einwirkzeit in Min.	21	23	23

IV. Diskussion

Die Kontraktionskraft isolierter Meerschweinchenvorhöfe wird maßgeblich durch die extrazelluläre Calciumkonzentration bestimmt (Abb. 4). Eine maximale Kontraktionskraft wird bei Konzentrationen von $6 \times 1o^{-3}$ M/l erreicht. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Reiter (1963) bei Untersuchungen am Meerschweinchenpapillarmuskel. Somit steht dem Herzmuskel bei normaler extrazellulärer Konzentration freier Calciumionen von 1,2 bis 2,4 mM/l eine gewisse "inotrope Reserve" zur Verfügung (Reiter 1968). Da nach Untersuchungen von Hasselbach (1964) und Schädler (1967) während der Kontraktion der Muskelzelle der intrazelluläre Gehalt an freien Calciumionen von etwa $5 \times 1o^{-8}$ auf $5 \times 1o^{-6}$ ansteigt, zum Zeitpunkt der maximalen Verkürzung also um etwa 4 Zehnerpotenzen niedriger ist als die extrazelluläre Calciumkonzentration, ist es verständlich, daß schon geringe Änderungen der äußeren Calciumkonzentration die Kontraktionskraft beeinflußen. Damit wird auch verständlich, daß die positiv inotrope Wirkung der vier von uns untersuchten Herzglykoside eindeutig von der äußeren Calciumkonzentration abhängig ist. Zu gleichen Ergebnissen kamen Alken et al. (1974) in Versuchen mit Digitoxin und Digoxin am Papillarmuskel. Bei o,6 mM/l Calcium im Inkubationsmedium ist in unseren Versuchen der maximal erreichbare positiv inotrope Effekt der vier Glykoside signifikant schwächer als bei 2,4 mM/l Calcium. Mit anderen Worten, die Glykoside benötigen also eine ausreichende extrazelluläre Calciumkonzentration, um ihre Wirkung voll zu entfalten. Reiter beschrieb 1968 die Glykosidwirkung als eine Sensibilisierung der Herzmuskelzelle gegen Calcium. Wir fanden dementsprechend, daß die maximal inotrope Wirkung der Herzglykoside bei einer extrazellulären Calciumkonzentration von 2,4 mM/l nicht signifikant von der des Calciums bei 6,o mM/l verschieden ist. Diese Tatsache legt den Schluß nahe, daß Herzglykoside über eine Erhöhung der freien intrazellulären Calciumkonzentration positiv inotrop wirken, eine These, die zahlreiche Autoren aufgrund von

Untersuchungen vertreten, in denen die Kontraktionsdynamik bei Steigerung der extrazellulären Calciumkonzentration mit der nach Gabe von Herzglykosiden verglichen wurde. (Reiter 1963, 1965, 1968; Wirth und Sawasdimongkol 1973; Greeff 1976). Zwischen äusserer Calciumkonzentration, zellulärer Calciumkonzentration und Kontraktionskraft eines Herzmuskelpräparates bestehen enge Beziehungen (Winegrad S. and Shanes 1962; Großmann und Furchgott 1964; Morgenstern et al. 1972). Diese werden durch Herzglykoside dadurch beeinflußt, daß intrazellulär die ionisierte Calciumfraktion erhöht wird und dadurch dem kontraktilen Apparat mehr freies Calcium zur Verfügung steht. (Klaus und Kuschinsky 1962; Lüllmann und Holland 1962; Großmann und Furchgott 1964; Govier und Holland 1965).

Im Gegensatz zu Befunden von Schneider (1975) ergeben unsere Untersuchungen, daß auch die positiv inotrope Isoproterenolwirkung bei einer Senkung der äußeren Calciumkonzentration abnimmt. Sie ist bei o,6 mM/l Calcium nur etwa halb so groß wie bei 1,2 oder 2,4 mM/l. Bei äußeren Calciumkonzentrationen von 1,2 oder 2,4 mM/l wird, wie aus Abbildung 6 ersichtlich, durch Isoproterenol eine etwas stärkere inotrope Wirkung erzielt als durch eine maximale Steigerung der extrazellulären Calciumkonzentration oder durch die vier Herzglykoside. Dieses Ergebnis einerseits und die Tatsache, daß die positiv inotrope Wirkung des Isoproterenols andererseits trotzdem von der äußeren Calciumkonzentration abhängig ist, könnte in einem differenten Wirkungsmechanismus des Isoproterenols seine Erklärung finden. So könnten Brenzkatechinamine direkt am kontraktilen System angreifen, wie das Honig (1967) für Adrenalin vermutet, und gleichzeitig den Calciuminflux begünstigen (Reuter 1965; Morgenstern et al. 1972; Palm 1972). Daß die Adrenalinwirkung lediglich durch eine Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration zustande kommt (Reiter 1965), halten wir für unwahrscheinlich, da in unseren Versuchen die positiv inotrope Wirkung des Isoproterenols über die hinausgeht, die durch maximale Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration erzielt wird.

In ihrer maximal positiv inotropen Wirkung unterscheiden sich die vier untersuchten Herzglykoside nur bei niedriger äußerer Calciumkonzentration. So wirkt Dihydroouabain bei o,6 und 1,2 mM/l Calcium im Inkubationsmedium signifikant stärker positiv inotrop als Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin. Diese Unterschiede verschwinden bei einer Erhöhung der äußeren Calciumkonzentration auf 2,4 mM/l. Dihydroouabain, das in seiner Molekülstruktur am stärksten polare Herzglykosid ist damit in seiner positiv inotropen Wirkung weniger abhängig von der äußeren Calciumkonzentration als die übrigen Glykoside mit geringerer Polarität.

Es ist bisher ungeklärt, ob der Glykosidrezeptor an der Außenseite der Zellmembran oder intrazellulär lokalisiert ist. Sollte dieser Rezeptor intrazellulär liegen, wäre ein Transportmechanismus der Herzglykoside durch die Zellmembran notwendig. Greenberger et al. (1969) und Dutta und Marks (1969) postulieren einen aktiven Vorgang, wobei polare Glykoside bevorzugt werden, während weniger polare mehr passiv diffundieren. Diese Vorstellungen könnten die von uns beobachteten unterschiedlich langen Einwirkzeiten erklären, die die vier Herzglykoside bis zum Erreichen der maximalen Kontraktionskraft benötigen. Danach müßte der aktive Transport der Glykoside schneller erfolgen als die passive Diffusion.

Oberraschend sind die Unterschiede der Ergebnisse, die mit der verschiedenen Technik zur Erhöhung der Glykosidkonzentration durch Injektion oder Infusion erhalten wurden. Der Unterschied betrifft die maximal erreichbare Zunahme der Kontraktionskraft und die hierfür notwendige Glykosidkonzentration; er wird besonders deutlich bei niedrigen Calciumkonzentrationen und ist beim Digitoxin am auffälligsten, beim Dihydroouabain am geringsten. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich darin zu sehen, daß die Glykosidkonzentration bei Infusion zu schnell ansteigt, sodaß eine "Obertitration" erfolgt. Dies wirkt sich bei niedrigen Cal-

ciumkonzentrationen besonders stark aus, da die Glykosideffekte - wie auch die Versuche mit Injektionen gezeigt haben - bei niedrigeren Calciumkonzentrationen langsamer eintreten. Die "Obertitration" erklärt zwanglos die bei Infusion erhaltenen höheren Glykosidkonzentrationen zum Zeitpunkt der maximalen Zunahme der Kontraktionskraft, nicht aber die Tatsache, daß bei Infusion auch geringere inotrope Effekte erzielt wurden. Mit ansteigenden Glykosidkonzentrationen folgt der maximal positiv inotropen Wirkung ein Abfall der Kontraktionskraft. Offensichtlich wird bei einer schnellen Steigerung der Glykosidkonzentration frühzeitig eine negativ inotrope Wirkung eingeleitet, die eine maximale Kraftentwicklung verhindert. Dies würde zu der Schlußfolgerung führen, daß der positiv inotropen Wirkung der Digitalisglykoside und ihrer negativ inotropen Wirkung zwei verschiedene Mechanismen zugrunde liegen.

V. Zusammenfassung

An isolierten, elektrisch gereizten, linken Vorhöfen des Meerschweinchenherzens, die bei 31°C in Krebs-Henseleit-Lösung inkubiert waren, wurde die Wirkung der vier Herzglykoside Digitoxin, Digoxin, g-Strophanthin und Dihydroouabain verglichen. Die Glykoside wurden in zwei verschiedenen Applikationsarten, stufenweiser Injektion und kontinuierlich gleichmäßiger Infusion, kumulativ dem Inkubationsbad zugefügt und es wurden in dieser Weise Konzentrations-Wirkungskurven ermittelt. Der Calciumgehalt der Inkubationslösung wurde zwischen o,6; 1,2 und 2,4 mM/l variiert. Ferner wurden vergleichsweise durch Injektion von Isoproterenol oder Calcium Konzentrations-Wirkungskurven erstellt.

1. Die maximal inotrope Wirkung der vier untersuchten Herzglykoside ist abhängig von der extrazellulären Calciumkonzentration. Je geringer die extrazelluläre Calciumkonzentration, um so schwächer ist die positiv inotrope Wirkung. Digitoxin, Digoxin und g-Strophanthin erreichen ihre volle positiv inotrope Wirkung nur bei einer äußeren Calciumkonzentration von 2,4 mM/l. Sie ist bei äußeren Calciumkonzentrationen von 1,2 oder o,6 mM/l abgeschwächt. Dihydroouabain ist von der äußeren Calciumkonzentration weniger abhängig und erreicht noch bei 1,2 mM/l einen maximalen Effekt.

2. Isoproterenol ist in seiner positiv inotropen Wirkung weniger abhängig von der extrazellulären Calciumkonzentration als Digitoxin, Digoxin oder g-Strophanthin und entfaltet auch bei einer äußeren Calciumkonzentration von 1,2 mM/l den gleichen inotropen Effekt wie bei 2,4 mM/l. Eine Senkung der extrazellulären Calciumkonzentration auf o,6 mM/l führt aber ebenfalls zu einer Abnahme der positiv inotropen Isoproterenolwirkung.

3. Durch Erhöhung der extrazellulären Calciumkonzentration läßt sich die gleiche positiv inotrope Wirkung erzielen wie durch die Herzglykoside bei ausreichendem Calciumgehalt in der Krebs-Henseleit-Lösung.

4. Die einzelnen Herzglykoside benötigen für die Entfaltung ihrer maximal positiv inotropen Wirkung verschiedene Einwirkzeiten, die um so länger sind, je niedriger die äußere Calciumkonzentration ist. Aufgrund dieser Tatsache traten besonders bei niedrigen Calciumkonzentrationen starke Unterschiede in der positiv inotropen Wirkung der untersuchten Glykoside auf, je nachdem ob sie in Form von Injektionen, die der Wirkungsgeschwindigkeit angepaßt waren, oder in Form einer Infusion kumulativ der Badflüssigkeit zugesetzt wurden. Digitoxin benötigte die längste Einwirkungszeit, danach folgten Digoxin, g-Strophanthin und zuletzt Dihydroouabain.

VI. Literaturverzeichnis

Alken, W.
Fricke, U.
Klaus, W.

Divergent influences of Ca^{++} on the action of several cardiotonic steroids in isolated heart muscle preparations.
European Journal of Pharmacology 26, 331-337 (1974)

Dransfeld, H.
Greeff, K.
Berger, H.
Cautius, V.

Die verschiedene Empfindlichkeit der Natrium und Kalium aktivierten ATPasen des Herz- und Skelettmuskels gegen k-Strophanthin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 254, 225-234 (1966).

Dransfeld, H.
Greeff, K.
Hess
Schorn, A.

Die Abhängigkeit der Calciumaufnahme isolierter Mitochondrien des Herzmuskels von der Natrium- und Kaliumkonzentration als mögliche Ursache der inotropen Digitaliswirkung.
Experimentia 23, 375-377 (1967)

Dutta, S.
Marks, B.H.

Factors that regulate ouabain- H3 uptake by the isolated guinea pig heart.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 17o, 318-325 (1969).

Fortmüller, H.W.
Schmidt, R.

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität herzwirksamer Glykoside. Inaugural-Dissertation, Düsseldorf (1973).

Govier, W.C.
Holland, W.C.
The relationship between atrial contractions and the effect of ouabain on contractil strength and calcium exchange in rabbit atria.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 148, 284-289 (1965).

Greef, K.
Einfluß von Pharmaka auf die Kontraktilität des Herzens.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauf-forschung 42, 8o-92 (1976).

Greenberger, N.J.
Mac Dermott, R.P.
Martin, J.F.
Dutta, S.
Intestinal absorption of H3-cardiac glycosides in rats and guinea pigs.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 167, 162-172 (1969).

Grossmann, A.
Furchgott, R.F.
The effect of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea pig left auricle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 145, 162-172 (1964)

Hasselbach,W.
Relaxing factor and relaxation of muscle. Progr. in Biophysics 14, 167-222 (1964).

Heinen, E.
Noack, E.
Effects of k-Strophanthin and Digitoxigenin on contractile force, calcium content and exchange in guinea pig isolated atria.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 275, 359-371 (1972)

Honig, R.C. Influence of Catecholamines of ATP-induced contraction of cardiac myofibrils and myosin B. In: Factors influencing myocardial contractility. Tanz, R. and F. Kavaler ed. Academic Press New York - London (1967)

Klaus, W.
Kuschinsky, G. Ober die Wirkung von Digitoxigenin auf den zellulären Calciumumsatz im Herzmuskelgewebe. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 244, 48o-496 (1962).

Lüllmann, H.
Holland, W.C. Influence of ouabain on an exchangeable calcium fraction, contractile force, and resting tension of guinea pig atria. J. Pharmacol. Exp. Ther. 137, 186-192 (1962)

Morgenstern, M.
Noack, E.
Köhler, E. The effects of Isoprenaline and Tyramine on the calcium uptake, the total calcium content and the contraction force of isolated guinea pig atria in dependence on different extracellular hydrogen ion contractions. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 274, 125-137 (1972).

Müller, E. — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Änderung der Toxizität des g-Strophanthins, Digoxins und Digitoxins bei unterschiedlicher Kalium- und Calciumkonzentration im Inkubationsmedium. Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 1975.

Palm,D. — Brenzkatechinamine und Myocardfunktion. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, 38. Tagung 44-54 (1972)

Reiter, M. — Die Beziehung von Calcium und Natrium zur inotropen Glykosidwirkung. Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 245, 487-499 (1963).

Reiter, M.
Schöber, H.G. — Die positiv inotrope Adrenalinwirkung der äußeren Calcium- und Natriumkonzentration. Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 25o, 9-2o (1965)

Reiter, M. — Pharmakologie der Digitaliswirkung. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 34, 87-98 (1968)

Reuter, H.
Über die Wirkung von Adrenalin auf den zellulären Ca-Umsatz des Meerschweinchenvorhofs. Naunyn Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 251, 4o1-412 (1965).

Schädler, M.
Proportionale Aktivierung von ATPase-Aktivität und Kontraktionsspannung durch Calciumionen in isolierten contractilen Strukturen verschiedener Muskelarten. Pflügers Arch. 296, 7o-9o (1967)

Schneider, H.
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der extrazellulären Calciumkonzentration auf die Wirkung des Isoproterenols und Digitoxingenins. Inaugural-Dissertation, Düsseldorf, 1975.

Winegrad, S.
Shanes, A.M.
Calcium flux and contractility in guinea pig atria. J. gen. Physiol. 45, 371-394 (1962)

Wirth, K.E.
Sawasdimongkol, K.
Zur Wirkung positiv inotroper Substanzen auf die Kontraktion und Relaxation isolierter Herzpräparate. Basic Res. Cardiol. 68, 256-265 (1973)

Lebenslauf

Als drittes von fünf Kindern des Apothekers Georg Dudek und seiner Ehefrau Edith geb. Franzus wurde ich, Michael Dudek, am 15.9.1949 in Wallenhorst Kreis Osnabrück geboren.

In den Jahren 1956 bis 196o besuchte ich nach einem Umzug in Düsseldorf die hiesige Volksschule an der Bernburgerstraße; wurde dann Schüler des staatlichen Görresgymnasiums Düsseldorf und bestand am 3o.5.1968 die Reifeprüfung. Am 1.9.1968 wurde ich in der Apotheke der damaligen Städtischen Krankenanstalten Düsseldorf Apothekerpraktikant und wechselte nach Ablauf eines Jahres in die Pelikan-Apotheke Martinstraße 4. Am 3.9.197o legte ich die pharmazeutische Vorprüfung erfolgreich ab, immatrikulierte mich zum Wintersemester 197o/71 im Fach Pharmazie an der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt/M und bestand hier am 28.1.1974 die pharmazeutische Prüfung. Die Approbation als Apotheker wurde mir am 1o.8.74 vom Hessischen Sozialminister erteilt. Nach dem Wechsel zum Studium der Humanmedizin legte ich am 25.8.1975 in Frankfurt/M die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ab. Daraufhin verlegte ich den Studienort nach Düsseldorf und absolvierte hier erfolgreich am 31.8.1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Am 31.8.1978 bestand ich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und befinde mich jetzt im Praktischen Jahr der medizinischen Ausbildung.

Seit dem 22.7.1977 bin ich verheiratet.

Lebenslauf

Am 26. April 1946 wurde ich, Hans-Reinhard Mantel, als Sohn der Eheleute Johannes Mantel und Irene Mantel geb. Buchmann in Rodalben (Kreis Pirmasens) geboren.

Nach der Mittleren Reife, die ich 1963 an der Realschule in der Lohe in Düsseldorf erwarb, stand ich 18 Monate im Polizeidienst des Landes NRW, die mir als Wehrpflichtzeit anerkannt wurde. Ab 1965 besuchte ich das Aufbaugymnasium der Düsseldorfer Realschulen und bestand im Juni 1967 das Abitur. Vom Wintersemester 1967 bis zum Sommersemester 197o studierte ich an der Deutschen Sporthochschule in Köln und beendete das Studium mit dem Examen als Diplom Sportlehrer. Danach unterrichtete ich am Max-Planck-Gymnasium in Düsseldorf im Fach Sport.

Im Sommersemester 1973 begann ich an der Universität Düsseldorf mit dem Medizinstudium. Dort bestand ich am 25.8.1975 die Ärztliche Vorprüfung, am 31.8.1976 den ersten Abschnitt und im August 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Das Praktische Jahr absolviere ich zur Zeit am Lukas Krankenhaus in Neuß.

Im August 1971 heiratete ich die Medizinstudentin und jetzige Fachärztin für Augenheilkunde Dr. med. Regina Mantel geb. Caspar.

Herrn Professor Dr. med. K. Greeff danken wir für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für Anregungen und Beratung.

Unser Dank gilt auch Frau J. Brühne und allen Mitarbeitern des Kreislauflabors für ihre freundliche Hilfsbereitschaft.